

Comisión Nacional del Mercado de Valores
Att. Director del Area de Mercados
Paseo de la Castellana nº 19
28046 Madrid

4 de diciembre de 2008

Muy Sres. Nuestros:

ZELTIA, S.A., de conformidad con lo establecido en el artículo 82 de la Ley del Mercado de Valores, procede por medio del presente escrito a comunicar el siguiente **HECHO RELEVANTE:**

Por la presente les comunicamos que Pharma Mar, S.A. –filial de Zeltia, S.A.- ha presentado en el día de hoy a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la solicitud de autorización de comercialización para Yondelis® administrado en combinación con DOXIL®/CAELYX (doxorubicina liposomal pegilada) para el tratamiento del cáncer de ovario refractario.

Se adjunta a la presente, copia de la nota de prensa que será distribuida en el día de hoy a los medios de comunicación.

Sin otro particular les saluda atentamente,

Sebastián Cuenca
Secretario del Consejo de Administración
Zeltia, S.A.

PharmaMar presenta ante la EMA el dossier de registro de Yondelis® para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente

- ***PharmaMar ha presentado hoy la solicitud de registro ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para Yondelis® en combinación con DOXIL/CAELYXⁱ para el tratamiento del cáncer de ovario refractario (ROC)***
- ***El socio de PharmaMar, Ortho Biotech Products, presentó el pasado 20 de noviembre la respectiva solicitud ante la FDA para Yondelis® en combinación con DOXIL para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente.***
- ***Se estima que la decisión de la EMA sobre la aprobación de Yondelis® en cáncer de ovario puede tener lugar a mediados de 2009***
- ***El cáncer epitelial de ovario representa el 4% de todos los cánceres que afectan a las mujeres occidentales. Se estima que en 2006 se diagnosticaron 205.000 casos nuevos de cáncer de ovario en el mundo y que más de 125.000 mujeres morirán a causa de esta enfermedad (Globocan, 2005)***

Madrid, 4 de diciembre de 2008: PharmaMar ha presentado hoy una solicitud de registro ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para Yondelis® administrado en combinación con DOXIL®/CAELYX™ (doxorubicina liposomal pegilada) para el tratamiento del cáncer de ovario refractario (ROC). Si se aprueba, Yondelis® en combinación con DOXIL®/CAELYX™ proporcionará a estas pacientes en Europa una nueva opción de tratamiento distinta del platino.

La solicitud de registro se hace tras un ensayo multicéntrico, randomizado de fase III OVA-301, uno de los mayores estudios realizados en cáncer de ovario refractario, que compara la combinación de Yondelis® y DOXIL®/CAELYX™ con DOXIL®/CAELYX™ solo en 672 pacientes. El estudio demostró que los pacientes tratados con la combinación experimentaban una mejoría estadísticamente significativa en la variable principal de supervivencia libre de progresión (PFS, o tiempo que transcurre durante y después del tratamiento en el que la enfermedad no avanza) en comparación con los pacientes tratados con DOXIL®/CAELYX™ solo.

ⁱ La doxorubicina liposomal pegilada se denomina DOXIL en EEUU y CAELYX en Europa

El cáncer de ovario refractario refiere al carcinoma epitelial de ovario que recurre después del tratamiento. Según el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), se estima que 21.650 mujeres serán diagnosticadas de cáncer de ovario y 15.520 mujeres morirán por esta enfermedad en los EE.UU. en 2008. Aproximadamente el 75 por ciento de los casos son diagnosticados en una fase avanzadaⁱⁱ.

Según el acuerdo entre PharmaMar - filial de Zeltia, SA, y Ortho Biotech Products, LP - filial de Johnson & Johnson-, en virtud del cual se desarrolla Yondelis, PharmaMar tiene los derechos para comercializar Yondelis® en Europa (incluida Europa del Este) y Japón, mientras que Ortho Biotech Products, LP tiene los derechos para comercializar Yondelis® en el resto del mundo.

Yondelis® ha sido designado medicamento huérfano para el tratamiento de STB y el cáncer de ovario en la Unión Europea, Estados Unidos y Suiza. Yondelis® se comercializa actualmente en la Unión Europea como Yondelis® para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos en adultos tras el fracaso del tratamiento estándar.

Acerca del estudio OVA-301

Los pacientes del estudio fueron reclutados en 124 centros en 21 países. Por el protocolo de estudio, los datos fueron evaluados por un examen de radiología ciego e independiente y por una revisión de oncología ciega e independiente. La combinación de Yondelis® /DOXIL®/CAELYX™ demostró una mejoría estadísticamente significativa en comparación con la progresión libre de enfermedad (PFS) de DOXIL®/CAELYX™ por sí sola (mediana de PFS 7,3 versus 5,8 meses, respectivamente) y una reducción estadísticamente significativa del 21% en el riesgo de progresión o muerte durante el período de observación en el examen independiente de pacientes con enfermedad medible radiológicamente [HR = 0,79, IC del 95% (0,65, 0,96), p = 0,0190]. Este resultado es coherente con los resultados de la revisión independiente de oncología que tiene en cuenta datos clínicos y datos de imagen en la evaluación de la progresión. En esta revisión, hubo un 28% de reducción del riesgo de la progresión de la enfermedad o la muerte con la combinación Yondelis® / DOXIL®/CAELYX™ (HR = 0.72, 95% CI (0.60; 0.88), p = 0.0008). Criterios de valoración secundarios incluyeron tasa de respuesta, supervivencia global, y seguridad. Un aumento estadísticamente significativo en la tasa de respuesta fue observado con la combinación Yondelis® y DOXIL®/CAELYX™ (28%) en comparación con DOXIL®/CAELYX™ por solo (19%), según fue medido en el examen independiente de radiología. Un análisis final de supervivencia especificado en el protocolo está previsto después de 520 eventos. El perfil de seguridad en el estudio está en consonancia con la experiencia anterior con Yondelis® y DOXIL/CAELYX.

ⁱⁱ Ovarian Cancer (Invasive) Survival Rates By Race, Diagnosis year, Stage and Age. SEER Cancer Statistics review 1975-2005. National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available at <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2005/>

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) para la combinación Yondelis® /DOXIL®/CAELYX™ en comparación con DOXIL®/CAELYX™ solo, fueron los siguientes respectivamente:

- Reacciones hematológicas como neutropenia (77% versus 38%, con neutropenia febril en el 8% de los casos y sepsis en el 1% de los casos), leucopenia (48% versus 26%), anemia (48% versus 25%) y trombocitopenia (36% versus 8%).
- Reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (74% versus 42%), vómitos (56% versus 30%) y diarrea (26% versus 19%)
- La elevación de las enzimas hepáticas (transaminasas) fueron más comunes en el brazo de combinación, pero en general fueron reversibles y no estaban asociadas con evidencia de daño hepático crónico u otras consecuencias clínicas. Estas consecuencias clínicas incluyen un aumento de la alanina aminotransferasa (55% versus 9%) y el aumento de la aspartato aminotransferasa (40% versus 10%)
- Fatiga (46% versus 36%)

Además, los eventos adversos asociados comúnmente a DOXIL/CAELYX, como el síndrome pie-mano (HFS) y estomatitis, se produjo en un menor número de pacientes que recibieron la combinación frente a DOXIL®/CAELYX™ solo (24% versus 54% y 20% versus 33%, respectivamente).

Cáncer de ovario

En Occidente, el cáncer epitelial de ovario representa el 4% de todos los cánceres que afectan a las mujeres y es la quinta causa de muerte por cáncer en la población femenina (según American Cancer Society [ACS], Cancer Reference Information, 2005).

La tasa de mortalidad por esta enfermedad no ha cambiado sustancialmente en los últimos 50 años. La edad mediana de las mujeres con cáncer de ovario es de 60 años, aunque puede afectar a mujeres más jóvenes, sobretodo en casos con antecedentes familiares de la enfermedad. Un 70% de las mujeres con cáncer de ovario son diagnosticadas tarde, cuando la enfermedad está ya en etapas avanzadas (estadios III y IV). Sólo el 15%-20% de las pacientes con enfermedad avanzada sobreviven cinco o más años; esta tasa llega casi al 90% en las pacientes en estadio I de la enfermedad (el más temprano) y al 70% para aquellas en estadio II (intermedio).

Se estima que en 2006 se diagnosticaron 205.000 casos nuevos de cáncer de ovario en el mundo y que más de 125.000 mujeres morirán a causa de esta enfermedad (Globocan, 2005). Según la Organización Mundial de la Salud, las tasas más altas se producen en Estados Unidos, Canadá, Escandinavia y Europa del Este.

Yondelis®

Yondelis® es un nuevo agente antitumoral que fue originalmente derivado del tunicado caribeño, *ecteinascidia turbinata* ("ascidia"). El compuesto se produce actualmente de manera sintética. Yondelis® se une al surco menor del ADN, interfiriendo con la división celular y los procesos de transcripción genética y la maquinaria de reparación del ADN.

Yondelis® está actualmente en Fase II y III de desarrollo en el cáncer de ovario, el cáncer de mama, de próstata hormono-refractario. Además, se están llevando a cabo estudios clínicos para ampliar su uso en sarcoma, tales como un estudio de fase III de Yondelis® en primera línea en pacientes con tumores asociados a traslocaciones, y un ensayo de Fase II en niños con rhabdomyosarcoma recurrente, sarcoma de Ewing sarcoma y otros sarcomas de tejidos blandos.

Según el acuerdo entre PharmaMar - filial de Zeltia, SA, y Ortho Biotech Products, LP - filial de Johnson & Johnson-, en virtud del cual se desarrolla Yondelis®, PharmaMar tiene los derechos para comercializar Yondelis® en Europa (incluida Europa del Este) y Japón, mientras que Ortho Biotech Products, LP tiene los derechos para comercializar Yondelis® en el resto del mundo.

PharmaMar

PharmaMar es una empresa biofarmacéutica española perteneciente al Grupo Zeltia, comprometida con el avance en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de nuevos marinos derivados de los medicamentos. PharmaMar cuenta con cuatro nuevos compuestos en desarrollo clínico. Yondelis® ha recibido la autorización para la comercialización de la Comisión Europea para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos avanzado. Yondelis® está siendo comercializado en la Unión Europea para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos en adultos tras el fracaso de la terapia estándar. Yondelis® se encuentra también en estudios de Fase III en cáncer de ovario refractario, y de Fase II en próstata, mama y cánceres pediátricos. Aplidin®, Zalypsis®, y Irvalec® son nuevos agentes de origen marino en desarrollo clínico. PharmaMar cuenta además con una extensa cartera de productos en investigación preclínica y un potente programa de I+D.

Nota importante

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial del Grupo Zeltia (Bolsa española, ZEL) que se negocia en la Bolsa española desde 1963 y el mercado continuo español desde 1998. Este documento es un comunicado de prensa, no un folleto. Este documento no constituye ni forma parte de ninguna oferta o invitación a la venta o la solicitud de cualquier cuestión de la compra, la oferta o la suscripción de acciones de la Sociedad. Asimismo, este documento, ni su distribución es o puede ser parte de la base para cualquier decisión de inversión o contrato y no constituye ningún tipo de recomendación en relación con las acciones de la Compañía.

Para más información

Relación con Medios (tel. +34 91 846 60 00)

Fernando Mugarza

Carlos Martínez de la Serna

Carolina Lanzas Otazu

Capital Markets (Ph: +34 91 444 45 00)

Alfonso Hurtado de Mendoza

Florencia Radizza

Esta nota está también disponible en la sección de Noticias de la web: www.pharmamar.com